

表1 精神病ハイリスク群における縦断的MRI研究

研究プロジェクト および著者 (年)	対象	追跡期間	計測方法	所見
<u>Melbourne Ultra-High Risk Study</u>				
Pantelis et al. (2003) ²⁶⁾	ARMS 発症群10名 (うち統合失調症 5 名) ARMS 非発症群11名	1～2 年	VBM	発症群では左の海馬傍回・紡錘状回, 眼窩前頭葉, 小脳, 両側の帯状回に進行性の灰白質密度減少。非発症群では右小脳の灰白質密度減少。
Walterfang et al. (2008) ⁵⁰⁾	ARMS 発症群10名 (うち統合失調症 5 名) ARMS 非発症群11名	1～2 年	VBM	発症群では左頭頂葉深部の前頭後頭束および後頭葉白質減少, 小脳白質の増加。非発症群では左小脳後部白質および右下頭頂小葉白質の増加。
Sun et al. (2009) ³⁰⁾	ARMS 発症群12名 (うち統合失調症 4 名) ARMS 非発症群23名	1～2 年	Cortical Pattern Matching	発症群では非発症群に比較して, 右前頭前野の脳表収縮がより大きく, 左前頭前野では大きい傾向。
Takahashi et al. (2009) ⁴¹⁾	ARMS 発症群12名 (うち統合失調症 4 名) ARMS 非発症群23名	1～2 年	ROI 法	発症群では左上側頭回の側頭局平面 (-5.6%/年), 側頭平面 (-5.2%/年), 尾側部 (-4.8%/年) の灰白質減少。非発症群では上側頭回灰白質に有意な変化なし。
Takahashi et al. (2009) ⁴³⁾	ARMS 発症群11名 ARMS 非発症群20名	1～2 年	ROI 法	発症群では左右の島回灰白質の減少 (-5.0%/年)。非発症群では有意な変化なし (-0.6%/年)。
<u>Basel Early Detection of Psychosis Study</u>				
Borgwardt et al. (2008) ⁴⁾	ARMS 発症群10名 (うち統合失調症10名) ARMS 非発症群10名	3 年	VBM	発症群では右の眼窩回, 左の直回, 右の下側頭回, 上前頭回, 上頭頂小葉, 左の楔前部, 右の小脳の灰白質体積減少。非発症群では灰白質体積の変化なし。
<u>Edinburgh High Risk Study</u>				
Lawrie et al. (2002) ²²⁾	遺伝的ハイリスク66名 (うち精神病患者あり 19名)	2 年	ROI 法	閾値下精神病患者ありの群では, なしの群に比較して, 右側頭葉体積の減少。
Job et al. (2005) ¹⁴⁾	遺伝的ハイリスク65名 (うち精神病患者あり 19名, 8 名は統合失調 症発症)	2～3 年	VBM	閾値下精神病患者ありの群では右小脳, 左紡錘状回, 鈎回, 上側頭回, 下側頭回, 左右の海馬傍回, 右扁桃体の灰白質減少。発症群では左下側頭回, 鈎回, 右小脳の灰白質減少。

hood estimation (ALE) 法を用いて, VBM による初回エピソード統合失調症患者の研究7編, 慢性統合失調症患者の研究20編のメタ解析を行った。初回エピソード患者では左右の尾状核, 視床(背内側核), 左右の島回, 前部帯状回, 左右の下

前頭回, 左右の鈎・扁桃核, 小脳皮質の灰白質減少が認められたが, 慢性患者では視床(背内側核), 左右の島回, 前部帯状回, 左の下前頭回, 左の中前頭回, 左の紡錘状回, 右の上・中側頭回, 左の鈎・扁桃核, 右の海馬の灰白質減少と左

右の被殻の灰白質増加が示された。慢性患者では、内側前頭葉と左の背外側前頭前野の灰白質が初回エピソード患者より減少しており、皮質領域の変化はより広範囲であった。

これらの結果から、初回エピソード患者においても、慢性患者とほとんど同じ脳部位に形態学的異常が認められると考えられる。しかし慢性患者の方がその程度はより強く、特に皮質領域における灰白質減少は顕著なようである。初回エピソード患者のVBMによる縦断的研究も大脳皮質の灰白質の進行性減少を示している^{8,24)}。

なお、慢性期の縦断的研究において、発症から20年間ほどは軽微な進行性灰白質減少が持続することが報告されているが³⁴⁶⁾、病初期においてより顕著な進行が認められるという点で見解はほぼ一致している。

V. 特定部位における進行性変化の軌跡

以下に、統合失調症の病態生理において重要と考えられ、比較的詳細な検討がなされているいくつかの部位について、それぞれの病期における研究結果から縦断的変遷を概観してみたい。

1. 上側頭回

上側頭回（特に左側）は発症後の統合失調症において体積減少が明らかな部位のひとつであり、進行性変化についても詳細なROI法を用いてもっともよく検討されている。ハーバード大学のグループは、初回エピソード統合失調症患者13名において、ベースラインと1.5年後のMRIをROI法によって縦断的に比較し、左上側頭回全体で-9.4%（-6.3%/年）という顕著な灰白質体積の減少が生じることを報告した^{15,16)}。一方、16名の慢性患者の縦断的検討では有意な進行性変化は認めなかった⁵²⁾。

メルボルンのサンプルによる検討では、後に精神病を発症した12名（4名が統合失調症）のARMSにおいても、左上側頭回全体で-5.0%/年という初回エピソード患者に匹敵する灰白質体積減少が生じることが示された⁴¹⁾。

これらの所見から、上側頭回においては、前駆

期から初回エピソードの数年間にほぼ限局して進行性変化が生じると考えることができる。また上側頭回の灰白質減少は、統合失調症にかなり特異的な所見といえそうである^{15,16,42)}。これらの変化は、思考形式障害や妄想と関連することが報告されており^{16,37,41)}、精神病症状の生成に関与しているかもしれない。その成立機序は不明だが、グルタミン酸の興奮毒性の関与も示唆されている²⁸⁾。

2. 前頭前野

メルボルングループは、cortical pattern matchingにより脳表面の微細な経時的収縮を解析する方法を用いて、精神病発症前後における変化について報告している。後に精神病に移行したARMSの12名（4名が統合失調症）では、前頭前野により顕著な収縮が認められた³⁰⁾。また同じ方法で解析した16名の初回エピソード統合失調症患者においても、前頭葉外側面の経時的収縮が認められており³¹⁾、ARMSにおける発症前後の変化と一連のものと考えられる。興味深いことに、脳表収縮の解剖学的パターンは患者と健常者で同様だが、その程度が患者の方が強かったことから、統合失調症では思春期の発達・成熟過程が増強されていることが示唆される。これは後期神経発達障害仮説において想定されるシナプスの pruning の過剰を反映している可能性があり、依然として仮説の域を出ないが、顕在発症と病勢増悪に関わる重要な変化であるかもしれない。

3. 内側側頭葉

海馬を含む内側側頭葉構造は、統合失調症において形態変化がもっとも頻繁に報告されてきた部位のひとつである。またその体積減少は遺伝的ハイリスクにおける構造変化としても一致した所見とされ、病前から存在する脆弱性の指標とも考えられてきた²⁾。しかし、前駆期から初回エピソードにかけての変化については研究結果に不一致が目立つ。メルボルングループは、ROI法により、135名のARMS（うち39名は後に精神病に移行）を含む多数例において、海馬と扁桃体の体積を横断的に比較したが、ARMSの海馬と扁桃体体積は、精神病への移行の有無にかかわらず健常

者と有意差がなかった⁴⁷⁾。しかし46名の初回エピソード統合失調症患者では左側の、89名の慢性統合失調症患者では両側の海馬体積が減少していた。この所見は、海馬における発症後の進行性変化を示唆する。しかし30名のARMSにおける海馬体積減少の報告⁵¹⁾や、13名の初回エピソード患者における縦断的研究により有意な進行性変化は認められないという報告¹⁵⁾もある。今後も多数例の縦断的検討が必要であろう。

4. その他

最近では前部帯状回¹⁹⁾や島回^{43,44)}についても、詳細なROI法を用いた体積計測による縦断的検討が行われ、病初期における進行性体積減少が報告されている。

VI. まとめ—病態進行阻止に向けて

上述したような統合失調症における脳構造の進行性変化の成因については不明な点が多い。本稿では紙幅の関係で詳しく触れないが、前述のグルタミン酸の興奮毒性²⁸⁾や思春期における脳成熟過程の過剰³¹⁾を示唆する所見の他にも、抗精神病薬の影響を受けること^{6,23)}、双生児研究から遺伝性の部分があること⁵⁾、脆弱性候補遺伝子の変異と関連すること¹²⁾、cannabis使用により増強されること²⁷⁾などが報告されており、多くの要因の関与が推定される。脳の部位によって、関与する要因あるいはその関与の度合いに違いがあるかもしれない。初期の進行性変化が短期～比較的長期の予後と関連することを示す複数の報告は、その臨床的重要性を示している³⁵⁾。統合失調症の克服のためには、進行性変化の分子病態の解明が鍵となると考えられ、今後の研究の発展が期待されるところである。

また、このような脳構造異常を統合失調症の診断、特に早期診断の補助的指標としての利用に結びつけることが今後の課題のひとつである^{20,45)}。さらに、進行性変化を阻止することが治療におけるひとつの重要な目標となりうるであろう。特に早期治療によってそれを抑止することができれば長期予後の改善につながる可能性がある。これま

でも第二世代抗精神病薬による脳体積減少の抑制²³⁾や脳体積増加を示唆する報告^{10,11)}が散見されるが、その予後に対する効果などは不明である。神経保護の観点から新しい薬物療法も模索されているが¹⁾、それが進行性変化を抑止し、再発やさらに発症を抑制しうるかはこれからの検討課題である。また脳の進行性変化が可塑性の異常に由来するものならば、それに対して、薬物療法だけでなく生物-心理-社会的なすべてのアプローチがそれぞれの役割を果たしうるかもしれない。統合失調症の病態生理に重要な脳構造の維持あるいは改善をもたらす介入が、ストレス下での脳機能失調を未然に防ぐことに寄与する、すなわちレジリエンスの向上につながる可能性³⁶⁾も検討に値するのではなかろうか。

文 献

- 1) Berger, G., Dell'Olio, M., Amminger, P. et al.: Neuroprotection in emerging psychotic disorders. *Early Interv. Psychiatry*, 1: 114-127, 2007.
- 2) Boos, H. B., Aleman, A., Cahn, W. et al.: Brain volumes in relatives of patients with schizophrenia: a meta-analysis. *Arch. Gen. Psychiatry*, 64: 297-304, 2007.
- 3) Borgwardt, S. J., Riecher-Rössler, A., Dazzan, P. et al.: Regional gray matter volume abnormalities in the at risk mental state. *Biol. Psychiatry*, 61: 1148-1156, 2007.
- 4) Borgwardt, S., McGuire, P. K., Aston, J. et al.: Reductions in frontal, temporal and parietal volume associated with the onset of psychosis. *Schizophr. Res.*, 106: 108-114, 2008.
- 5) Brans, R. G., van Haren, N. E., van Baal, G. C. et al.: Heritability of changes in brain volume over time in twin pairs discordant for schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry*, 65: 1259-1268, 2008.
- 6) Dorph-Petersen, K. -A., Pierri, J. N., Perel, J. M. et al.: The influence of chronic exposure to antipsychotic medications on brain size before and after tissue fixation: a comparison of haloperidol and olanzapine in macaque monkeys. *Neuropsychopharmacology*, 30: 1649-1661, 2005.
- 7) Ellison-Wright, I., Glahn, D. C., Laird, A. R. et al.: The anatomy of first-episode and chronic schizophrenia: an anatomical likelihood estimation meta-analysis. *Am. J. Psychiatry*, 165: 1015-

- 1023, 2008.
- 8) Farrow, T. F., Whitford, T. J., Williams, L. M. et al. : Diagnosis-related regional gray matter loss over two years in first episode schizophrenia and bipolar disorder. *Biol. Psychiatry*, 58 : 713–723, 2005.
 - 9) Garner, B., Pariente, C. M., Wood, S. J. et al. : Pituitary volume predicts future transition to psychosis in individuals at ultra-high risk of developing psychosis. *Biol. Psychiatry*, 58 : 417–423, 2005.
 - 10) Garver, D. L., Holcomb, J. A., Christensen, J. D. : Cerebral cortical gray expansion associated with two second-generation antipsychotics. *Biol. Psychiatry*, 58 : 62–66, 2005.
 - 11) Girgis, R. R., Diwadkar, V. A., Nutche, J. J. et al. : Risperidone in first-episode psychosis : a longitudinal, exploratory voxel-based morphometric study. *Schizophr. Res.*, 82 : 89–94, 2006.
 - 12) Ho, B. -C., Andreasen, N. C., Dawson, J. D. et al. : Association between brain-derived neurotrophic factor Val66Met gene polymorphism and progressive brain volume changes in schizophrenia. *Am. J. Psychiatry*, 164 : 1890–1899, 2007.
 - 13) Job, D. E., Whalley, H. C., McConnell, S. et al. : Voxel-based morphometry of grey matter densities in subjects at high risk of schizophrenia. *Schizophr. Res.*, 64 : 1–13, 2003.
 - 14) Job, D. E., Whalley, H. C., Johnstone, E. C. et al. : Grey matter changes over time in high risk subjects developing schizophrenia. *Neuroimage*, 25 : 1023–1030, 2005.
 - 15) Kasai, K., Shenton, M. E., Salisbury, D. F. et al. : Progressive decrease of left superior temporal gyrus gray matter volume in patients with first-episode schizophrenia. *Am. J. Psychiatry*, 160 : 156–164, 2003.
 - 16) Kasai, K., Shenton, M. E., Salisbury, D. F. et al. : Progressive decrease of left Heschl gyrus and planum temporale gray matter volume in first-episode schizophrenia : a longitudinal magnetic resonance imaging study. *Arch. Gen. Psychiatry*, 60 : 766–775, 2003.
 - 17) Kawasaki, Y., Suzuki, M., Nohara, S. et al. : Structural brain differences in patients with schizophrenia and schizotypal disorder demonstrated by voxel-based morphometry. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.*, 254 : 406–414, 2004.
 - 18) Kawasaki, Y., Suzuki, M., Takahashi, T. et al. : Anomalous cerebral asymmetry in patients with schizophrenia demonstrated by voxel-based morphometry. *Biol. Psychiatry*, 63 : 793–800, 2008.
 - 19) Koo, M. -S., Levitt, J. J., Salisbury, D. F. et al. : A cross-sectional and longitudinal magnetic resonance imaging study of cingulate gyrus gray matter volume abnormalities in first-episode schizophrenia and first-episode affective psychosis. *Arch. Gen. Psychiatry*, 65 : 746–760, 2008.
 - 20) Koutsouleris, N., Meisenzahl, E. M., Davatzikos, C. et al. : Use of neuroanatomical pattern classification to identify subjects in at-risk mental states of psychosis and predict disease transition. *Arch. Gen. Psychiatry*, 66 : 700–712, 2009.
 - 21) Lawrie, S. M., Whalley, H., Kestelman, J. N. et al. : Magnetic resonance imaging of brain in people at high risk of developing schizophrenia. *Lancet*, 353 : 30–33, 1999.
 - 22) Lawrie, S. M., Whalley, H., Abukmeil, S. S. et al. : Temporal lobe volume changes in people at high risk of schizophrenia with psychotic symptoms. *Br. J. Psychiatry*, 181 : 138–143, 2002.
 - 23) Lieberman, J. A., Tollefson, G. D., Charles, C. et al. : Antipsychotic drug effects on brain morphology in first-episode psychosis. *Arch. Gen. Psychiatry*, 62 : 361–370, 2005.
 - 24) Mané, A., Falcon, C., Mateos, J. J. et al. : Progressive gray matter changes in first episode schizophrenia : a 4-year longitudinal magnetic resonance study using VBM. *Schizophr. Res.*, 114 : 136–143, 2009.
 - 25) Meisenzahl, E. M., Koutsouleris, N., Gaser, C. et al. : Structural brain alterations in subjects at high-risk of psychosis : a voxel-based morphometric study. *Schizophr. Res.*, 102 : 150–162, 2008.
 - 26) Pantelis, C., Velakoulis, D., McGorry, P. D. et al. : Neuroanatomical abnormalities before and after onset of psychosis : a cross-sectional and longitudinal MRI comparison. *Lancet*, 361 : 281–288, 2003.
 - 27) Rais, M., Cahn, W., van Haren, N. et al. : Excessive brain volume loss over time in cannabis-using first-episode schizophrenia patients. *Am. J. Psychiatry*, 165 : 490–496, 2008.
 - 28) Salisbury, D. F., Kuroki, N., Kasai, K. et al. : Progressive and interrelated functional and struc-

- tural evidence of post-onset brain reduction in schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry*, 64 : 521-529, 2007.
- 29) Steen, R. G., Mull, C., McClure, R. et al. : Brain volume in first-episode schizophrenia : systematic review and meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Br. J. Psychiatry*, 188 : 510-518, 2006.
 - 30) Sun, D., Phillips, L., Velakoulis, D. et al. : Progressive brain structural changes mapped as psychosis develops in 'at risk' individuals. *Schizophr. Res.*, 108 : 85-92, 2009.
 - 31) Sun, D., Stuart, G. W., Jenkinson, M. et al. : Brain surface contraction mapped in first-episode schizophrenia : a longitudinal magnetic resonance imaging study. *Mol. Psychiatry*, 14 : 976-986, 2009.
 - 32) Suzuki, M., Zhou, S. -Y., Takahashi, T. et al. : Differential contributions of prefrontal and temporolimbic pathology to mechanisms of psychosis. *Brain*, 128 : 2109-2122, 2005.
 - 33) 鈴木道雄, 高橋 努, 周 世昱 他 : 脳形態異常からみた統合失調症の発症機構—統合失調症スペクトラムの見地から. *脳と精神の医学*, 18 : 189-196, 2007.
 - 34) 鈴木道雄 : 統合失調症早期介入の基本概念と診断・治療における課題. *臨床精神薬理*, 12 : 383-392, 2009.
 - 35) 鈴木道雄, 高橋 努, 田仲耕大 : 統合失調症の早期介入・初期治療と予後. *Schizophrenia Frontier*, 10 : 186-191, 2009.
 - 36) 鈴木道雄 : 脳画像からみた統合失調症の顕在発症防御機構. *レジリアンス : 現代精神医学の新しいパラダイム* (加藤 敏, 八木剛平 編), pp. 165-185, 金原出版, 東京, 2009.
 - 37) Takahashi, T., Suzuki, M., Zhou, S. -Y. et al. : Morphologic alterations of the parcellated superior temporal gyrus in schizophrenia spectrum. *Schizophr. Res.*, 83 : 131-143, 2006.
 - 38) Takahashi, T., Suzuki, M., Hagino, H. et al. : Prevalence of large cavum septi pellucidi and its relation to the medial temporal lobe structures in schizophrenia spectrum. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 31 : 1235-1241, 2007.
 - 39) Takahashi, T., Suzuki, M., Nakamura, K. et al. : Association between absence of the adhesio interthalamica and amygdala volume in schizophrenia. *Psychiatry Res.*, 162 : 101-111, 2008.
 - 40) Takahashi, T., Yücel, M., Yung, A. R. et al. : Adhesio interthalamica in individuals at high-risk for developing psychosis and patients with psychotic disorders. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 32 : 1708-1714, 2008.
 - 41) Takahashi, T., Wood, S. J., Yung, A. R. et al. : Progressive gray matter reduction of the superior temporal gyrus during transition to psychosis. *Arch. Gen. Psychiatry*, 66 : 366-376, 2009.
 - 42) Takahashi, T., Wood, S. J., Soulsby, B. et al. : An MRI study of the superior temporal subregions in first-episode patients with various psychotic disorders. *Schizophr. Res.*, 113 : 158-166, 2009.
 - 43) Takahashi, T., Wood, S. J., Yung, A. R. et al. : Insular cortex gray matter changes in individuals at ultra-high-risk of developing psychosis. *Schizophr. Res.*, 111 : 94-102, 2009.
 - 44) Takahashi, T., Wood, S. J., Soulsby, B. et al. : Follow-up MRI study of the insular cortex in first-episode psychosis and chronic schizophrenia. *Schizophr. Res.*, 108 : 49-56, 2009.
 - 45) Takayanagi, Y., Kawasaki, Y., Nakamura, K. et al. : Differentiation of first-episode schizophrenia patients from healthy controls using ROI-based multiple structural brain variables. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, (in press).
 - 46) van Haren, N. E., Hulshoff Pol, H. E., Schnack, H. G. et al. : Progressive brain volume loss in schizophrenia over the course of the illness : evidence of maturational abnormalities in early adulthood. *Biol. Psychiatry*, 63 : 106-113, 2008.
 - 47) Velakoulis, D., Wood, S. J., Wong, M. T. et al. : Hippocampal and amygdala volumes according to psychosis stage and diagnosis : a magnetic resonance imaging study of chronic schizophrenia, first-episode psychosis, and ultra-high-risk individuals. *Arch. Gen. Psychiatry*, 63 : 139-149, 2006.
 - 48) Vita, A., De Peri, L., Silenzi, C. et al. : Brain morphology in first-episode schizophrenia : a meta-analysis of quantitative magnetic resonance imaging studies. *Schizophr. Res.*, 82 : 75-88, 2006.
 - 49) Vogeley, K., Tepest, R., Pfeiffer, U. et al. : Right frontal hypergyria differentiation in affected and unaffected siblings from families multiply affected with schizophrenia : a morphometric MRI study. *Am. J. Psychiatry*, 158 : 494-496, 2001.
 - 50) Walterfang, M., McGuire, P. K., Yung, A. R. et al. : White matter volume changes in people who

- develop psychosis. *Br. J. Psychiatry*, 193 : 210–215, 2008.
- 51) Witthaus, H., Kaufmann, C., Bohner, G. et al. : Gray matter abnormalities in subjects at ultra-high risk for schizophrenia and first-episode schizophrenic patients compared to healthy controls. *Psychiatry Res.*, 173 : 163–169, 2009.
 - 52) Yoshida, T., McCarley, R. W., Nakamura, M. et al. : A prospective longitudinal volumetric MRI study of superior temporal gyrus gray matter and amygdala-hippocampal complex in chronic schizophrenia. *Schizophr. Res.*, 113 : 84–94, 2009.
 - 53) Yücel, M., Stuart, G. W., Maruff, P. et al. : Paraculate morphologic differences in males with established schizophrenia : a magnetic resonance imaging morphometric study. *Biol. Psychiatry*, 52 : 15–23, 2002.
 - 54) Yung, A. R., Phillips, L. J., Yuen, H. P. et al. : Psychosis prediction : 12-month follow up of a high-risk (“prodromal”) group. *Schizophr. Res.*, 60 : 21–32, 2003.

■学会セミナー

統合失調症の脳形態変化とその臨床的意義

鈴木 道雄

要旨：磁気共鳴画像（MRI）などの脳構造画像診断は、統合失調症の病態理解の手がかりとなる多くの重要な所見を提供してきたが、これらの所見の臨床的意義は十分に明らかとはいえない。本稿では、統合失調症における脳構造変化（特に進行性変化）の臨床的意義について、(1) 臨床症状の重症度、(2) 治療反応性や転帰、(3) 再発、(4) 精神病症状の発現（発症）、(5) 抗精神病薬投与の影響について、これまでの知見をまとめる。さらに、筆者らによる、MRIの客観的補助診断法としての実用化へ向けた試みについても紹介する。

神経心理学 26 ; 189-195, 2010

Key words : 統合失調症, 磁気共鳴画像, 進行性変化, 臨床応用
schizophrenia, magnetic resonance imaging, progressive change, clinical application

I. はじめに

統合失調症は全人口の約1%が罹患する主要な精神疾患の一つである。統合失調症の基盤には何らかの脳器質的变化があることが古くから想定されていたが、古典的な神経病理学的検討では再現性のある客観的所見は示されず、長くその実態は不明であった。また、統合失調症の臨床診断はいまだに特徴的な臨床症状と経過だけに基づいて行われており、いかなる検査所見も積極的には用いられない。しかしながら、近年の脳画像診断の進歩に伴い、統合失調症における脳形態変化について多くの知見がもたらされている。

II. 統合失調症における脳構造の変化

MRIなどの脳構造画像診断による研究は、統合失調症患者の脳に軽度ながら形態学的異常が存在するという共通認識をもたらした。統合失調症患者における脳構造の変化は広範囲に認められる

が、前頭—側頭辺縁—傍辺縁系領域において相対的に顕著である。筆者らが20～30歳代の統合失調症患者において検討した結果、全脳灰白質が約4%減少しており、上側頭回、扁桃核、前頭前野、頭頂連合野などの体積減少がより明らかであった。これらの体積減少は、近年の死後脳研究において報告されている、錐体細胞の神経突起減少による細胞体の縮小²¹⁾や樹状突起の分枝やスパインの減少⁹⁾の所見に対応するものと考えられている。しかし、形態変化の成因についてはまだ不明な点が多く、単一の機序では説明が困難と思われる。一部は胎生期を中心とした神経発達の障害に由来する比較的固定的な変化と考えられる。しかし、顕在発症が切迫した時期から初回エピソードにかけての病初期には、進行性の脳体積減少が生じていることを示す報告が増えている²⁵⁾。

III. 脳構造変化（特に進行性変化）の臨床的意義

上述のような所見の臨床的意義は十分に明らか

Brain morphologic changes and their clinical implications in schizophrenia

富山大学大学院医学薬学研究部神経精神医学, Michio Suzuki: Department of Neuropsychiatry, University of Toyama Graduate School of Medicine and Pharmaceutical Sciences

別刷請求先: 〒930-0194 富山市杉谷 2630 番地 富山大学大学院医学薬学研究部神経精神医学講座 鈴木道雄
suzukim@med.u-toyama.ac.jp

とはいえないが、病初期における進行性変化は重要と考えられる。なぜなら、統合失調症の発症から2~5年間は、臨床症状や社会機能の悪化が生じやすい脆弱な時期であるとともに、早期の重点的な治療により長期予後の改善が期待できることから治療臨界期と呼ばれており²⁾、それが脳の進行性変化が活発に生じる時期と一致しているからである。脳構造の変化が、発症、臨床症状や認知機能障害の発現やその経過、治療反応性や転帰、さらには薬物療法の治療効果などに関連するかが問われるであろうし、近年そのような知見が徐々にもたらされている。

1. 発症後の進行性脳構造変化

1) 初回エピソードにおける脳構造変化と臨床症状

ハーバード大学のグループは、初回エピソード統合失調症患者のベースラインと1.5年後のMRIを縦断的に比較した結果を報告している。13名の患者において、上側頭回の一部である左Heschl回で-6.9% (/1.5年)、左側頭平面で-7.2%という顕著な灰白質体積の減少が認められた¹²⁾。左Heschl回体積の減少が大きいほど、ベースライン時のBrief Psychiatric Rating Scale (BPRS) による概念解体などがより強かった。次に、29名の患者では、1.5年間における脳灰白質体積減少が大きいほどBPRSの総得点、思考障害、不安—抑うつ¹³⁾の改善が不良であり、また側脳室の拡大が大きいほど引きこもり—運動減退の改善が不良であった¹⁸⁾。筆者らも、縦断的検討により、初回エピソード患者における上側頭回の灰白質体積減少が妄想および幻覚の改善不良と関連し²⁰⁾、前頭葉内側面の灰白質体積減少が思考の貧困の改善不良と関連すること(未発表データ)を見出している。

早期の統合失調症患者の3年間の縦断的追跡により、前頭葉体積の減少と追跡時の実行機能不良との関連が報告されているが¹⁰⁾、脳構造変化と認知機能との関連についての縦断的検討はほとんどなされていない。

2) 初回エピソードにおける脳構造変化と長期転帰

ユトレヒト大学のグループは、病初期の進行性

脳構造変化と、より長期の転帰に関する興味深い報告をしている。すなわち、初回エピソード患者34名の縦断的追跡を行い、最初の1年間における灰白質の体積減少が大きいほど、2年後のCamberwell Assessment of Need (CAN) によって評価した転帰が不良であった³⁾。さらに、最初の1年間における灰白質の体積減少が大きいほど、5年後の陽性症状および陰性症状が強く、GAF得点が低値で、独立した生活を営んでいる場合が少なかった⁴⁾。これらの結果は、初期の進行性変化が長期予後を決する要因であることを示唆しており、前述のように、病初期における脆弱性と重点的な治療の重要性を説く治療臨界期仮説²⁾を支持する生物学的所見である。

2. 慢性期の進行性変化と再発

進行性の脳構造変化は病初期において顕著であり、慢性期には目立たないと考えられる。たとえば、病初期に顕著な進行性減少が報告されている上側頭回体積は、慢性統合失調症患者ではほとんど変化しないことが報告されている²⁷⁾。しかし、ユトレヒト大学のグループによると、16~56歳の統合失調症患者(96名)における5年間隔のMRIの縦断的比較の結果、軽度ながら健常者よりも強い灰白質減少が45歳頃まで(発病からおおよそ20年間)は続いていた³⁰⁾。また灰白質体積の減少が大きいほど、5年間における入院回数が多かったことから、慢性期には再発と関連して灰白質減少が進行することを示唆している。

3. 統合失調症の発症に関わる脳構造変化

1) 統合失調型障害

筆者らは、統合失調症の発症に関わる脳構造変化を明らかにするために、統合失調症の前駆状態を含むと考えられる診断カテゴリーである統合失調型障害と統合失調症の比較検討を行った。詳細はすでに報告済みであるが²⁴⁾、統合失調型障害には認められず、統合失調症において顕著に認められた前頭前野の異常が精神病症状の発現にとくに重要な役割を果たすことが示唆された¹³⁾²³⁾。

2) 発症前後の縦断的検討

近年の精神病早期介入の活発化に伴い、初回エピソードより早期の、前駆状態を対象とした生物

学的研究もさかんになりつつある。しかし、前駆期の症状は非特異的であり、正確な診断は困難なので、特定の徴候を有する者を、統合失調症などの精神病を発症するリスクが高まった状態（いわゆる at risk mental state [ARMS]）と診断し、研究対象としている。ARMS から後に精神病の発症に至った患者 10 名の MRI を縦断的に検討したメルボルン大学のグループによると、発症後（平均 202 日後）では発症前（平均 172 日前）に比較して、左海馬傍回、左紡錘状回、左眼窩前頭回、左小脳、帯状回の進行性灰白質減少が認められた¹⁹⁾。また同じくメルボルン大学から、cortical pattern matching を用いた脳表面の経時的収縮の解析により、発症前後で前頭前野を中心に進行性の灰白質減少が報告されている²²⁾。これは上記の統合失調型障害の検討結果とも一致し、前頭前野の構造変化の進行と発症との関連を示唆する所見である。上側頭回の関心領域法による計測でも、ARMS から後に精神病を発症した 12 名の発症前後において、左側の側頭平面および上側頭溝に接する尾側部に、初回エピソード患者に匹敵する進行性体積減少が認められた（側頭平面では $-5.2\%/年$ 、上側頭溝に接する尾側部では $-4.8\%/年$ ）²⁰⁾。また、発症前後における上側頭回の進行性体積減少が大きいほど、発症後の Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) による妄想の重症度が高かった。

4. 変性疾患との比較

統合失調症の発症前後に生じる進行性の脳構造変化の意義を考える上で、変性疾患との比較も参考になるかもしれない。

前述の関心領域法による計測結果では、左側の側頭平面および上側頭溝に接する尾側部の体積は、前駆症状を呈するとき（後に発症に至った ARMS）には、健常者の 90% 前後であり、初回エピソード精神病では 80~85% である²⁶⁾。

後にアルツハイマー病（AD）に移行した mild cognitive impairment (MCI) の患者では、海馬体積は健常者の約 80%、内嗅皮質の体積は約 70% と報告されている⁵⁾。ちなみに軽症~中等症の AD 患者では、海馬、内嗅皮質ともに約 60% である²⁰⁾。

一方、萎縮速度でみると、MCI 患者の海馬では $-4\%/年$ 、内嗅皮質では $-7\%/年$ 程度であり、軽症~中等症の AD 患者でも大きな違いはない¹¹⁾。

次にハンチントン病の線条体萎縮についてみると、運動症状によって診断される時には、すでに尾状核の体積は約 1/2、被殻の体積は約 1/3~1/2 にまで減少しているが、萎縮速度は $-3\sim-4\%/年$ 程度であるという¹⁾。

すなわち統合失調症の場合、体積変化が顕著に生じる部位における病初期の進行速度は変性疾患に匹敵するものであるが、発症時点の体積減少の程度はより軽度のようなのである。また慢性期における進行は、変性疾患に比してずっと軽微である。さらに前述のように、初回エピソードにおける進行性変化と臨床症状との関連において、進行性の脳構造変化は、追跡前後の重症度あるいは追跡期間中の症状の改善の不良と関連するのであり、症状の悪化自体と関連するわけではない（症状自体は多くの患者でむしろ改善する）という点も変性疾患とは異なる。神経細胞自体の減少が認められない統合失調症では、形態学的変化の臨床症状への関与は、変性疾患におけるほど直接的ではないのであろう。

5. 抗精神病薬と脳構造変化

抗精神病薬と脳構造変化との関係は、正反対のふたつの観点からの検討がともに重要である。第一は、近年の研究報告⁷⁾⁽⁸⁾⁽¹⁶⁾から示唆されるような、抗精神病薬による脳体積の減少阻止あるいは脳体積の増加作用である。第二世代抗精神病薬が持つ神経保護作用との関連が示唆されているが、既存の抗精神病薬に限らず、神経保護作用を持つ薬物が進行性変化を改善し、予後の改善に寄与できるかは今後の重要な検討課題である。

第二は、進行性脳構造変化が抗精神病薬によって生じている可能性である。サルに対して、ヒトにおける治療量と等価の抗精神病薬を長期間（約 2 年間）投与した実験では、ハロペリドールとオランザピンのいずれによっても、脳灰白質と白質の減少が生じ、組織学的にはニューロン数の有意な変化を伴わないニューロン密度の増加（傾向）、グリア細胞数の減少が認められた⁶⁾⁽¹⁵⁾。これらの所見

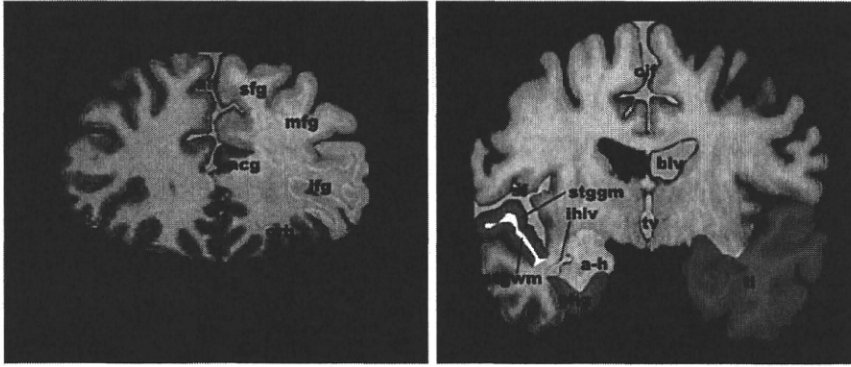


図1 複数の脳部位の計測値に基づく初回エピソード統合失調症患者と健常者の判別に用いられた関心領域 (文献²⁹⁾より転載)

acg, 前部帯状回; a-h, 扁桃体—海馬複合体; aif, 前方部大脳縦裂; blv, 側脳室体部; cif, 中心部大脳縦裂; ifg, 下前頭回; ihlv, 側脳室下角; mfg, 中前頭回; orb, 眼窩前頭回; phg, 海馬傍回; sf, シルビウス裂; sfg, 上前頭回; stggm, 上側頭回灰白質; stgwm, 上側頭回白質; tl, 側頭葉全体; tv, 第三脳室

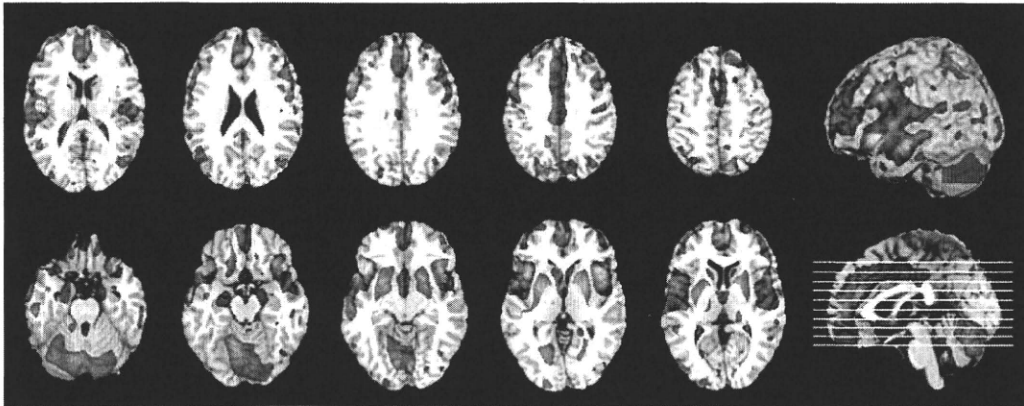


図2 VBM法と多変量解析による統合失調症患者と健常者の間の判別における eigenimage (文献¹⁴⁾より転載)

には、統合失調症において報告されている所見と一致する点もあり、脳体積減少などの構造変化を考えると、抗精神病薬の影響は無視できないことを示している。もちろん、服薬歴のない前駆期の患者（後に精神病発症に至った ARMS）にも脳構造の変化が認められ、さらに進行するという最近の研究や、薬物療法導入以前の気脳写により、進行性の脳室拡大が報告されていることなどは、抗精神病薬と無関係な脳構造変化の証拠であり、すべてが薬物によって説明できるわけではない。

IV. 客観的補助診断法としての実用化への試み

MRI は侵襲性が低く、比較的短時間で施行が可

能であり、安静を保つだけで被検者に特段の努力を要求せず、再現性の高い豊富な客観的情報が得られるので、精神疾患患者にも施行しやすい検査である。MRI などの脳構造画像診断を、統合失調症の臨床診断に役立てることは可能であろうか。もしそれを、初回エピソードの、病像が未分化で特異的診断が困難な時期に用いることができれば、その臨床的有用性は高いであろう。また ARMS の状態から、近い将来の顕在発症を予測することに役立てば、より有効な早期介入が可能になるかもしれない。

筆者らの施設における統合失調症患者 58 名（男 31, 女 27）、平均年齢 25.3 歳（18～36 歳）の MRI

を、放射線科医が読影した定性的所見では、約7割は異常なしと判定されている。統合失調症において灰白質体積減少がもっとも顕著な脳部位である左上側頭回においても、その測定値をプロットすると大半は健常者の値と重なる。すなわち、MRIで認められる統合失調症患者と健常者の差異は、統計学的比較の結果として検出される軽微なもので、臨床検査として応用するためには解析法の工夫が必要である。筆者らは、統合失調症における脳形態異常はある程度特徴的な分布を示すので、複数の脳部位の計測値の組み合わせ、あるいは脳全体における形態変化のパターンにより、統合失調症患者と健常者の判別が可能かもしれない、という考えに基づき、客観的補助診断法としてのMRI実用化へ向けた試みを行っているので、以下に簡単に紹介する。

1. 関心領域法による統合失調症患者と健常者の判別

主として慢性の統合失調症患者 57 名(男 30, 女 27)と健常対照者 47 名(男 25, 女 22)を対象に、乳頭体をよぎる冠状断 T1 強調画像から、関心領域として大脳縦裂、側脳室体部、側脳室下角、第三脳室、シルビウス裂、上側頭回灰白質および白質、側頭葉全体の面積を計測し、それらの値を用いて健常対照者と統合失調症患者の判別分析を行った¹⁷⁾。その結果、男性健常者の 80%、男性患者の 80%、女性健常者の 86.4%、女性患者の 77.8% が正しく判別された(交差妥当化なし)。

次に、初回エピソードの統合失調症患者 34 名(男 17, 女 17)と健常対照者 48 名(男 24, 女 24)を対象に、乳頭体をよぎる冠状断画像だけでなく、脳梁膝前端をよぎる冠状断画像からの関心領域として、上・中・下前頭回、眼窩前頭回、前部帯状回、大脳縦裂を加えて、同様の検討を行った(図 1)²⁹⁾。交差妥当化後に男性健常者 83%、男性患者の 65%、女性健常者の 83%、女性患者の 82% が正しく判別され、慢性期患者に比較して脳構造変化が軽い初回エピソード患者においてもほぼ遜色ない結果が得られた。

2. Voxel-based morphometry (VBM) 法による統合失調症患者と健常者の判別

男性健常対照者 30 名と統合失調症患者 30 名を対象に、statistical parametric mapping (SPM) と multivariate linear model (MLM) を用いて、患者と健常者の違いをもっともよく表す灰白質分布パターン (eigenimage) を抽出し(図 2)、それによる判別を行った¹⁴⁾。交差妥当化の結果、健常者の 77%、患者の 77% が正しく判別された。またその eigenimage を別の男性健常対照者 16 名と統合失調症患者 16 例に当てはめると、健常者の 87%、患者の 81% が正しく判別された。

V. 今後の課題

統合失調症の早期病態の解明とより有効な早期介入法の開発が、長期予後改善のためには特に重要である。そのためには、進行性脳構造変化に関連した課題として、(1) 進行性脳病態の成立機序の解明、(2) 早期診断・早期治療による進行性変化の防止と予後改善の可能性、(3) 進行性変化を標的とした治療薬の開発、(4) 臨床診断や治療効果判定の補助的指標としての脳構造画像診断の応用、などについて検討すべきと考えられる。

文 献

- 1) Aylward EH, Sparks BF, Field KM et al: Onset and rate of striatal atrophy in preclinical Huntington disease. *Neurology*, 63; 66-72, 2004
- 2) Birchwood M, Todd P, Jackson C: Early intervention in psychosis: the critical period hypothesis. *Br J Psychiatry*, 172 (suppl. 33); 53-59, 1998
- 3) Cahn W, Hulshoff Pol HE, Lems EBTE et al: Brain volume changes in first-episode schizophrenia: a 1-year follow-up study. *Arch Gen Psychiatry*, 59; 1002-1010, 2002
- 4) Cahn W, van Haren NEM, Hulshoff Pol HE et al: Brain volume changes in the first year of illness and 5-year outcome of schizophrenia. *Br J Psychiatry*, 189; 381-382, 2006
- 5) Devanand DP, Pradhaban G, Liu X et al: Hippocampal and entorhinal atrophy in mild cognitive impairment: Prediction of Alzheimer disease. *Neurology*, 68; 828-836, 2007

- 6) Dorph-Petersen K-A, Pierri JN, Perel JM et al: The influence of chronic exposure to antipsychotic medications on brain size before and after tissue fixation: A comparison of haloperidol and olanzapine in macaque monkeys. *Neuropsychopharmacol*, 30; 1649-1661, 2005
- 7) Garver DL, Holcomb JA, Christensen D: Cerebral cortical gray expansion associated with two second-generation antipsychotics. *Biol Psychiatry*, 58; 62-66, 2005
- 8) Girgis RR, Diwadkar VA, Nutche JJ et al: Risperidone in first-episode psychosis: A longitudinal, exploratory voxel-based morphometric study. *Schizophr Res*, 82; 89-94, 2006
- 9) Glantz LA, Lewis DA: Decreased dendritic spine density on prefrontal cortical pyramidal neurons in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 57; 65-73, 2000
- 10) Ho B-C, Andreasen NC, Nopoulos P et al: Progressive structural brain abnormalities and their relationship to clinical outcome. *Arch Gen Psychiatry*, 60; 585-594, 2003
- 11) Jack CR Jr, Shiung MM, Gunter JL et al: Comparison of different MRI brain atrophy rate measures with clinical disease progression in AD. *Neurology*, 62; 591-600, 2004
- 12) Kasai K, Shenton ME, Salisbury DF et al: Progressive decrease of left Heschl gyrus and planum temporale gray matter volume in first-episode schizophrenia: a longitudinal magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry*, 60; 766-775, 2003
- 13) Kawasaki Y, Suzuki M, Nohara S et al: Structural brain differences in patients with schizophrenia and schizotypal disorder demonstrated by voxel-based morphometry. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 254; 406-414, 2004
- 14) Kawasaki Y, Suzuki M, Kherif F et al: Multivariate voxel-based morphometry successfully differentiates schizophrenia patients from healthy controls. *Neuroimage*, 34; 235-242, 2007
- 15) Konopaske GT, Dorph-Petersen K-A, Pierri JN et al: Effect of chronic exposure to antipsychotic medication on cell numbers in the parietal cortex of macaque monkeys. *Neuropsychopharmacol*, 32; 1216-1223, 2007
- 16) Lieberman JA, Tollefson GD, Charles C et al: Antipsychotic drug effects on brain morphology in first-episode psychosis. *Arch Gen Psychiatry*, 62; 361-370, 2005
- 17) Nakamura K, Kawasaki Y, Suzuki M et al: Multiple structural brain measures obtained by three-dimensional MRI to distinguish between schizophrenia patients and normal subjects. *Schizophr Bull*, 30; 393-404, 2004
- 18) Nakamura M, Salisbury DF, Hirayasu Y et al: Neocortical gray matter volume in first-episode schizophrenia and first-episode affective psychosis: a cross-sectional and longitudinal MRI study. *Biol Psychiatry*, 62; 773-783, 2007
- 19) Pantelis C, Velakoulis D, McGorry PD et al: Neuroanatomical abnormalities before and after onset of psychosis: a cross-sectional and longitudinal MRI comparison. *Lancet*, 361; 281-288, 2003
- 20) Pennanen C, Kivipelto M, Tuomainen S et al: Hippocampus and entorhinal cortex in mild cognitive impairment and early AD. *Neurobiol Aging*, 25; 303-310, 2004
- 21) Selemon LD, Rajkowska G, Goldman-Rakic PS: Abnormally high neuronal density in the schizophrenic cortex: a morphometric analysis of prefrontal area 9 and occipital area 17. *Arch Gen Psychiatry*, 52; 805-818, 1995
- 22) Sun D, Phillips L, Velakoulis D et al: Progressive brain structural changes mapped as psychosis develops in 'at risk' individuals. *Schizophr Res*, 108; 85-92, 2009
- 23) Suzuki M, Zhou S-Y, Takahashi T et al: Differential contributions of prefrontal and temporolimbic pathology to mechanisms of psychosis. *Brain*, 128; 2109-2122, 2005
- 24) 鈴木道雄, 高橋 努, 周 世昱ら: 統合失調症—脳画像研究からみた発病脆弱性と統合失調症型障害における頭在発症防御機構—. *臨床精神医学* 37; 377-384, 2008
- 25) 鈴木道雄, 高橋 努: 統合失調症前駆期および初回エピソードにおける脳構造画像所見の特徴. *臨床精神薬理* 13; 13-21, 2010
- 26) Takahashi T, Wood SJ, Yung AR et al: Progressive gray matter reduction of the superior temporal gyrus during transition to psychosis. *Arch Gen Psychiatry*, 66; 366-376, 2009

- 27) Takahashi T, Wood S, Kawasaki Y et al: Lack of progressive gray matter reduction of the superior temporal subregions in chronic schizophrenia. *Schizophr Res*, 117; 101-102, 2010
- 28) Takahashi T, Suzuki M, Zhou S-Y et al: A follow-up MRI study of the superior temporal subregions in schizotypal disorder and first-episode schizophrenia. *Schizophr Res*, 119; 65-74, 2010
- 29) Takayanagi Y, Kawasaki Y, Nakamura K et al: Differentiation of first-episode schizophrenia patients from healthy controls using ROI-based multiple structural brain variables. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 34; 10-17, 2010
- 30) van Haren NEM, Hulshoff Pol HE, Schnack HG et al: Progressive brain volume loss in schizophrenia over the course of the illness: evidence of maturational abnormalities in early adulthood. *Biol Psychiatry*, 63; 106-113, 2008

Brain morphologic changes and their clinical implications in schizophrenia

Michio Suzuki

Department of Neuropsychiatry, University of Toyama Graduate School of Medicine and Pharmaceutical Sciences

Studies using structural brain imaging techniques such as magnetic resonance imaging (MRI) have provided a number of important clues to help our understanding of the pathophysiology of schizophrenia. However clinical implications of the MRI findings in schizophrenia are not sufficiently clear. This manuscript summarizes the clinical implications of progressive brain changes in schizophrenia with respect to (1) clinical symptom severity, (2) treatment responsiveness and outcome, (3) relapse, (4) manifestation of overt psychosis, and (5) impact of antipsychotic treatment. Our attempts to apply structural MRI to adjunctive clinical diagnosis of schizophrenia are also described.

(Japanese Journal of Neuropsychology 26; 189-195, 2010)

特集 At Risk Mental State (ARMS)

統合失調症の早期発見・介入の試み —特殊外来の現状と課題—

b. ARMSを対象とした早期介入の実践—CAST*

● 西山志満子**/川崎康弘**/住吉太幹**/田仲耕大**/
高橋 努**/樋口悠子**/古市厚志**/松井三枝***/
倉知正佳**/数川 悟****/鈴木道雄**

Key Words : ARMS, early intervention, schizophrenia

び今後の課題についてまとめた。

CASTサービス

はじめに

近年、統合失調症などの精神病においては、できるだけ早期に治療を開始することにより、臨床症状のより良好な転帰、社会機能低下・認知機能障害の進行の阻止などが期待されており、前駆期から発症後早期に生じる脳体積減少などの神経生物学的変化を抑制できる可能性も示唆されている¹⁾。そのような背景から精神病に対する早期介入活動が国際的に活発化してきており、わが国においても活動拠点が形成されつつある。富山大学附属病院神経精神科も、精神病の発症リスクが高いと考えられる若者を対象とした Consultation and Support Service in Toyama (CAST) という新たな臨床サービスを立ち上げ、運用している²⁾。ちなみに、英語の“cast”には「(ある方向に)向ける」、「投げかける」、「形を作る」をはじめ多くの意味があり、「cast a new light on……新たな光明を投げかける」などと用いられる。本稿ではCASTサービスの概要と現況およ

CASTは富山大学附属病院神経精神科が富山県心の健康センター(精神保健福祉センター)と協同して、2006年10月から開始した。これは富山大学と富山県の連携事業の一つでもある。原則としてYungらの基準³⁾により精神病発症危険状態(at risk mental state ; ARMS)と診断された15～30歳の若者を対象としているが、すでに顕在発症している者が対象となることもある。

サービスの目的

本サービスの主な目的は下記に示すとおりである。

①ARMSが疑われる思春期・青年期の若者やその家族に対して、専門家による相談、診断、治療の機会を提供する。

②すでに精神病を発症している患者に対して、エビデンスに基づいた医療をできるだけ早期に提供する〔精神病未治療期間(duration of untreated psychosis ; DUP)の短縮〕。

* Implementation of an early intervention service for at risk mental state—Consultation and Support Service in Toyama (CAST).

** Shimako NISHIYAMA, Ph.D., Yasuhiro KAWASAKI, M.D., Ph.D., Tomiki SUMIYOSHI, M.D., Ph.D., Kodai TANAKA, M.D., Ph.D., Tsutomu TAKAHASHI, M.D., Ph.D., Yuko HIGUCHI, M.D., Ph.D., Atsushi FURUICHI, M.D., ***Mie MATSUI, Ph.D., Masayoshi KURACHI, M.D., Ph.D. & Michio SUZUKI, M.D., Ph.D.: 富山大学大学院医学薬学研究部神経精神医学講座, ***心理学講座[〒930-0194 富山県富山市杉谷2630]; Departments of Neuropsychiatry and ***Psychology, University of Toyama Graduate School of Medicine and Pharmaceutical Sciences, Toyama 930-0194, Japan.

**** Satoru KAZUKAWA, M.D., Ph.D.: 富山県心の健康センター; Toyama Prefectural Mental Service Center, Toyama, Japan.

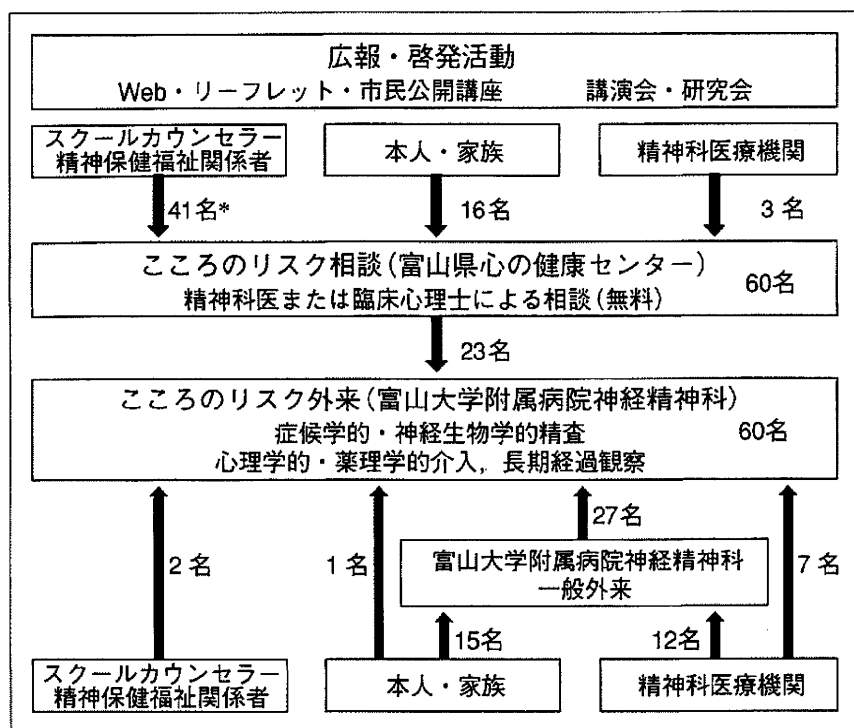


図1 CASTサービスの概要および利用者97名の内訳

* 41名のうち心の健康センターからの紹介が33名

③統合失調症の発症リスクの生物学的基盤の解明に貢献する。

④統合失調症前駆状態の新しくかつよりよい診断および治療法の開発に資する。

サービスの概要

CASTサービスは、富山県心の健康センターにおいて行われる「こころのリスク相談」と、富山大学附属病院神経精神科に開設した専門外来である「こころのリスク外来」の2つの活動を中心に構成されている⁴⁾(図1)。

1. こころのリスク相談

「こころのリスク相談」では、富山大学附属病院神経精神科の医師または心理士が富山県心の健康センターに出向き、事前に電話予約を受けた15～30歳の相談者に対して無料で相談業務を行う。予約は毎週1回(半日)2名までとし、本人からの相談だけでなく家族や学校関係者など周囲の人からの相談も受けている。精神科医療機関以外の場所にARMS専門の相談窓口を設け、アクセスを容易にしていることが本サービスの第一の特徴である。これはメルボルンのPersonal Assessment and Crisis Evaluation(PACE)クリ

ニックが、若者の集まりやすいショッピングセンター内に置かれていることを参考にしている。

面接を開始する前に、いくつかの自記式のスクリーニング検査を行っている。前駆状態のスクリーニングとしては、当科で作成したリスクチェック項目(表1)およびPrevention Through Risk Identification, Management, and Education(PRIME)-Screen日本語版⁵⁾を用いている。当科のリスクチェック項目は「自分の考えではない考えがうかんでくる。どうしてもよいことが頭にでてきて疲れる」、「物音に敏感になった(掃除機の音、時計の秒針、冷蔵庫の音など)」、「考えが頭の中でまとまりにくい。考えていることが頭の中に収まらず、独り言を言ってしまう」など、日常生活上で体験される前駆期の症状12項目から構成されている。また、前駆期に高頻度に認められる不安、抑うつ^{6)~8)}を評価するために、State-Trait Anxiety Inventory(STAI)およびBeck Depression Inventory(BDI)も用いている。生育歴を聴取した際に、幼児期における言葉の発達の遅れ、こだわりなどが認められる場合もあるため、最近ではAutism-Spectrum Quotient-Japanese version(AQ-J)も施行している。面接では相

表1 リスクチェック項目

-
- ☐自分の考えではない考えが浮かんでくる。どうしてもよいことが頭に出てきて疲れる。
 - ☐人の話を聞くと遠まわしに自分のことを言っている気がする。
 - ☐最近、理由もなく誰かに嫌がらせをされている気がする。
 - ☐人の視線を感じて落ち着かなくなる。人の集まる場所では見張られている感じがしてつらい。
 - ☐物音に敏感になった(掃除機の音、時計の秒針、冷蔵庫の音など)。
 - ☐いつも不安がつきまとい、イライラしてじっとしてられない。自分が抑えられない。
 - ☐まわりに誰もいないのに、人の声が聞こえてくるのがたまにある。
 - ☐考えが頭の中でまとまりにくい。考えていることが頭の中に収まらず、独り言を言ってしまう。
 - ☐感情が乏しく、無気力になり、部屋に引きこもるようになった。
 - ☐ものごとを繰り返し確認する(ガス、スイッチなど)。以前はスムーズに行っていたことに時間がかかり、生活に支障がでてきた(シャワーや入浴に2時間以上かかるなど)。
 - ☐自分も人も信用できない、自分の居場所がない。死んでしまいたい。
 - ☐精神的な病気じゃないか心配だ。
-

談理由、相談に至るまでの経緯を聞くとともに、これらの検査結果を本人と一緒に見返しながら話を進めていく。ARMSが疑われる場合は、インフォームド・コンセントによる同意を得た後、大学附属病院の担当者にその場で連絡し受診予約を取る。ARMSに該当しないと考えられる場合は、必要に応じて、富山県心の健康センターにおける一般相談や富山大学附属病院を含む精神科医療機関に紹介する。

2. こころのリスク外来

「こころのリスク相談」から紹介された者、ARMSの疑いで他の専門機関から紹介された者、本人・家族が「こころのリスク外来」を希望して受診した者、富山大学附属病院神経精神科一般外来を受診した者の中でARMSと考えられる者を対象に保険診療を行う。ARMSの診断にはComprehensive Assessment of At-Risk Mental State (CAARMS)⁹⁾の日本語版(東北大学の松本らによる)を用いている。臨床症状の詳細な評価、認知機能の評価、磁気共鳴画像(MRI)、事象関連電位(ERP)などの神経生物学的な精査を行い、定期的な通院による経過観察を行う。治療は原則として国際早期精神病協会による臨床ガイドライン¹⁰⁾の前精神病期における介入に準じて行っている。また「こころのリスク外来」は、一般再来の患者や入院患者の経過中にARMSが疑われた場合に、CAARMSを施行して判定する機能も担っている。

CASTサービスの現況

CASTサービスが開始された2006年10月から2010年5月までの利用者の内訳を図1に示した。97

名の利用者のうち、「こころのリスク相談」を利用した者は60名、「こころのリスク外来」を受診した者は60名であった。「こころのリスク相談」の60名のうち28名はARMSが疑われたが、8名は本人あるいは家族が希望しないなどの理由で「こころのリスク外来」を受診しなかった。また、4名が統合失調症を疑われ「こころのリスク外来」を勧めたが、1名は受診しなかった。したがって、ARMSを疑われた20名と統合失調症を疑われた3名の計23名が「こころのリスク外来」を受診した。「こころのリスク相談」に訪れた相談者の68%(41名)は、スクールカウンセラー・精神保健福祉関係者から紹介されていた。なかでも心の健康センターからの紹介が多く、41名中、33名がセンターの紹介を通じて相談に訪れていた。本人や家族がインターネットやパンフレットなどから「こころのリスク相談」の存在を知り、直接「こころのリスク相談」を利用した者は27%(16名)、精神科医療機関から紹介された者は5%(3名)であった。一方「こころのリスク外来」は、富山大学附属病院神経精神科の一般外来を経由して受診する者が45%(27名)、精神科医療機関から直接紹介された者は11%(7名)であった。家族の勧めで「こころのリスク外来」を直接受診した者は2%(1名)、「スクールカウンセラー・精神保健福祉関係者からの紹介は3%(2名)にとどまった。

1. こころのリスク相談

リスク相談を利用した60名(男性26名、女性34名)の平均年齢は22.4±5.6歳であった。このうちARMS疑いが28名(男性14名、女性14名)、統合失

表2 リスク相談の対象(2006年10月～2010年5月の集計)

	リスク相談全体 (n=60)	①ARMS疑い (n=28)	②統合失調症疑い* (n=4)	③その他 (n=28)
・男女比(M:F)	26:34	14:14	1:3	11:17
・平均年齢(歳)	22.4±5.6	21.4±6.4	26.2±5.0	22.8±4.6
・こころのリスク項目**	5.8±3.3	7.4±2.0	9.0	3.7±3.3
・STAI STAI-状態不安(総得点)	59.9±8.8	61.5±9.0	61.0	57.5±8.6
・STAI-特性不安(総得点)***	65.4±8.8	69.1±9.2	62.0	60.8±6.2
・Beck(総得点)	22.2±9.5	23.8±10.4	25.0	19.9±8.5

* 統合失調症疑い群のスクリーニング検査のデータは1名のみ, ** 総得点において①>③で有意差あり($t=4.384, p<0.001$), *** 総得点において①>③で有意差あり($t=2.574, p=0.017$)

表3 リスク外来の対象(2006年10月～2010年5月の集計)

	リスク外来全体 (n=60)	ARMS (n=31)	統合失調症 (n=12)	その他 (n=17)
・男女比(M:F)	30:30	16:15	6:6	9:8
・平均年齢(歳)	19.9±4.3	19.3±4.0	21.8±5.3	19.9±4.3
・こころのリスク項目	7.6±1.8	8.1±2.1	6.8±1.7	7.4±1.4
・STAI STAI-状態不安(総得点)	60.0±8.7	60.4±9.8	58.4±5.0	58.4±7.6
・STAI-特性不安(総得点)	65.4±9.9	65.5±9.0	62.8±9.3	66.9±13.4
・Beck(総得点)	23.8±9.4	22.8±9.3	22.5±10.4	27.4±9.3

調症疑いが4名(男性1名, 女性3名)であった(表2)。その他が28名(男性11名, 女性17名)であり, その内訳は適応障害疑い7名, 不安障害疑い4名, パーソナリティ障害疑い5名, 広汎性発達障害疑い3名などであった。現在の一時的な不安を評価するSTAIの状態不安は, 総得点により不安のレベルを5段階で評価するものであるが, いずれの群も5段階の中で最も高い「非常に高い」不安レベルを示した。一貫したパーソナリティ特性としての不安, すなわち普段の不安状態を評価するSTAIの特性不安においても, すべての群が「非常に高い」不安レベルを示した。BDIは総得点から「正常」～「重度の抑うつ」の4段階で評価されるが, いずれの群も「中等度抑うつ」レベルを示した。統合失調症疑い群は4名と少ないため, ARMS疑い群とその他群の平均年齢, スクリーニング検査の得点を t 検定で比較したところ, ARMS群はその他群と比べてこころのリスク項目の得点が有意に高く($p<0.001$), STAIの特性不安の得点においても有意に高い結果を示した($p=0.017$)(表2)。

2. こころのリスク外来

「こころのリスク外来」を受診した60名(男性30名, 女性30名)の平均年齢は19.9±4.3歳であった。

このうちARMSの診断基準を満たす者が31名(男性16名, 女性15名), 統合失調症と診断された者が12名(男性6名, 女性6名), その他の疾患は広汎性発達障害5名, 適応障害2名, スキゾイドパーソナリティ障害2名などの計17名(男性9名, 女性8名)であった(表3)。各群の平均年齢には有意差を認めなかった。STAIの状態不安は, ARMS群, 統合失調症群, その他の疾患群ともに「非常に高い」不安レベルを示しており, 有意な群間差はなかった。また, STAIの特性不安においても, 3群とも「非常に高い」不安レベルを示し, 有意差はみられなかった。BDIの総得点については, ARMS群と統合失調症群で「中等度の抑うつ」レベル, その他の疾患群で「重度の抑うつ」レベルを示したが群間における有意差は認めなかった(表3)。

ARMSの判定基準を満たした31名のDSM-IV-TRによる診断を表4に示した。ARMSとしての症状のみで, DSM-IV-TRのいずれの診断基準を満たさないものが最も多く6名, 次が統合失調型パーソナリティ障害の5名であった。2010年5月31日時点において31名中3名が統合失調症に移行した。2名はDSM-IV-TRの診断に該当しなかった者で, 初診日から移行までの期間はそれぞれ,

表4 ARMSの判定基準を満たした31名のDSM-IV-TRによる診断(2006年10月～2010年5月の集計)

診断名	人数	統合失調症(名)への移行(名)
DSM-IV-TRの診断基準を満たさない	6	2
気分障害		
大うつ病性障害	4	
気分変調性障害	3	
不安障害		
社交不安障害	4	1
強迫性障害	4	
適応障害	3	
パーソナリティ障害		
統合失調型パーソナリティ障害	5	
スキゾイドパーソナリティ障害	1	
不明(評価の途中で通院を中断)	1	

25カ月、0.6カ月であった。1名は社交不安障害を伴い、移行までの期間は5カ月であった(表4)。この3名については、大学進学、送迎する家族の都合など事情は異なるものの、通院を中断していた時期に精神病症状が顕在化したことが共通する特徴としてあげられた。

2010年5月31日時点で治療を継続している者は14名、転院した者が4名、終結した者が4名、中断した者が9名である。治療継続者のうち7名が薬物療法と支持的精神療法、3名が薬物療法に認知行動療法を組み合わせた治療を受けており、4名は非薬物的な治療だけで経過観察されている。抗精神病薬を投与されているのは5名であり、いずれも少量である。今後、治療継続例、中断例、終結例の症状評価などのデータを比較検討する必要があると思われる(表5)。

ARMSとしての経過観察が必要な期間、すなわち高い発症リスクが持続する期間は明らかでは

ないが、経過観察の期間が長いほど精神病へ移行する率が高まる^{11)～17)}と考えられるため、今後とも注意深く経過を追う予定である。

まとめと今後の課題

Consultation and Support Service in Toyama (CAST)サービスの利用者の紹介経路をみると、「こころのリスク相談」にはスクールカウンセラーや精神保健福祉関係者など教育・福祉機関から紹介されることが多く、精神科医療機関の多くは「こころのリスク外来」へ紹介している。病院以外に精神病発症危険状態(at risk mental state; ARMS)の専門窓口を設置したことにより、CASTサービスへの紹介経路を広げることに成功したと考えられる。今後は保健所、学校、クリニックなど初期対応に携わる関連機関と連携し、よりアクセスしやすいサービスを提供していくことが課題である。また、心の健康センターや当科のホームページなどからリスク相談やリスク外来の情報を得て直接受診する者も少なからずいるため、さらに広報・啓発活動に力を入れていくことが重要である。また統合失調症においては、患者を支える家族に対する介入により、再発率の低下、再入院率の低下、薬物療法に対するアドヒアランスの向上などが報告されている¹⁸⁾、ARMS患者の家族に対しても、専門知識と問題対処スキルを高めるための心理教育や問題解決アプローチの取得など、慎重な介入を充実させていくことも重要と思われる。さらに、病前の脆弱性と発症前後の生物学的変化を縦断的に検討することを通じて、顕在発症を予測する客観的指標を開発すること¹⁹⁾、前駆期により適

表5 ARMSの判定基準を満たした31名の治療内容および経過(2006年10月～2010年5月の集計)

	継続(n=14)	転院(n=4)	終結(n=4)	中断(n=9)
薬物療法+支持的精神療法	7名	4名	—	1名
抗精神病薬*	3名(192mg)	—	—	1名(100mg)
その他	4名	4名	—	—
薬物療法+認知行動療法	3名	—	—	1名
抗精神病薬*	2名(131.5mg)	—	—	1名(75mg)
その他	1名	—	—	—
認知行動療法のみ	1名	—	1名	1名
支持的精神療法のみ	3名	—	1名	4名
検査のみ	—	—	2名	2名

* ()内はCP(chlorpromazine)換算による1日の抗精神病薬服用量の平均

した治療法を開発することが今後の課題である。

謝辞：「こころのリスク相談」の電話予約などを担当していただいた富山県心の健康センター・金田安津子さん，データ集計にご協力くださった富山大学大学院医学薬学研究部神経精神医学講座の松田幸久さんに感謝いたします。

文 献

- 1) 鈴木道雄，高橋 努．統合失調症前駆期および初回エピソードにおける脳画像所見の特徴．臨床精神薬理 2010；13：13-21.
- 2) Mizuno M, Suzuki M, Matsumoto K, et al. Perspectives in Early Intervention. Clinical practice and research actives for early psychiatric intervention at Japanese leading centres. Early Interv Psychiatry 2009；3：5-9.
- 3) Yung AR, Phillips LJ, Yuen HP, et al. Psychosis prediction：12-month follow up of a high-risk ("prodromal") group. Schizophr Res 2003；60：21-32.
- 4) 鈴木道雄，川崎康弘，高橋 努，ほか．精神病への早期介入と脳構造画像研究．脳と精神の医学 2008；19：203-20.
- 5) 小林啓之．前駆期における症候学的診断．水野雅文・編．専門医のための精神科臨床リユミエール 5 統合失調症の早期診断と早期介入．初版．東京：中山書店；2009. p. 56-7.
- 6) Yung AR, McGorry PD. The prodromal phase of first-episode psychosis：past and current conceptualizations. Schizophr Bull 1996；22：353-70.
- 7) Yung AR, Phillips LJ, Yuen HP, et al. Risk factors for psychosis in an ultra high-risk group：psychopathology and clinical features. Schizophr Res 2004；67：131-42.
- 8) Häfner H, Maurer K, Trendler G, et al. Schizophrenia and depression：challenging the paradigm of two separate diseases—a controlled study of schizophrenia, depression and healthy controls. Schizophr Res 2005；77：11-24.
- 9) Yung AR, Yuen HP, McGorry PD, et al. Mapping the onset of psychosis：the Comprehensive Assessment of At-Risk Mental States. Aust NZ J Psychiatry 2005；39：964-71.
- 10) International Early Psychosis Association Writing Group. International clinical practice guidelines for early psychosis. Br J Psychiatry 2005；187 Suppl 48：s120-4.
- 11) Lencz T, Smith CW, Auther AM, et al. The assessment of "prodromal schizophrenia"：unresolved issues and future directions. Schizophr Bull 2003；29：717-28.
- 12) Broome MR, Woolley JB, Johns LC, et al. Outreach and support in south London (OASIS)：implementation of a clinical service for prodromal psychosis and the at risk mental state. Eur Psychiatry 2005；20：372-8.
- 13) Yung AR, Stanford C, Cosgrave E, et al. Testing the Ultra High Risk (prodromal) criteria for the prediction of psychosis in a clinical sample of young people. Schizophr Res 2006；84：57-66.
- 14) Haroun N, Dunn L, Haroun A, et al. Risk and protection in prodromal schizophrenia：ethical implications for clinical practice and future research. Schizophr Bull 2006；32：166-78.
- 15) Cannon TD, Cadenhead K, Cornblatt B, et al. Prediction of psychosis in youth at high clinical risk：a multisite longitudinal study in North America. Arch Gen Psychiatry 2008；65：28-37.
- 16) Yung AR, Nelson B, Stanford C, et al. Validation of "prodromal" criteria to detect individuals at ultra high risk of psychosis：2 year follow-up. Schizophr Res 2008；105：10-7.
- 17) Ruhrmann S, Schultze-Lutter F, Salokangas RKR, et al. Prediction of psychosis in adolescents and young adults at high risk. Results from the prospective European prediction of psychosis study. Arch Gen Psychiatry 2010；67：241-51.
- 18) Pharoah F, Mari J, Rathbone J, et al. Family intervention for schizophrenia (Review). The Cochrane Library 2010；Issue 3.
- 19) 鈴木道雄．前駆期における生物学的指標による診断．水野雅文・編．専門医のための精神科臨床リユミエール 5 統合失調症の早期診断と早期介入．初版．東京：中山書店；2009. p. 60-71.

Regular Article

Brief PANSS to assess and monitor the overall severity of schizophrenia

Nobutomo Yamamoto, MD,^{1*} Toshiya Inada, MD, PhD,¹ Shinji Shimodera, MD, PhD,² Ippei Morokuma, MD,² and Toshiaki A. Furukawa, MD, PhD³

¹Seiwa Hospital, Institute of Neuropsychiatry, Tokyo, ²Department of Neuropsychiatry, Kochi Medical School, Kochi and

³Department of Psychiatry and Cognitive-Behavioral Medicine, Nagoya City University, Graduate School of Medical Sciences, Nagoya, Japan

Aims: The aim of the present study was to develop a subscale of the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) that would be brief and sensitive to changes in the clinical features of schizophrenia (i.e. the Brief PANSS, or bPANSS).

Methods: The PANSS before and after treatment, and the Clinical Global Impression–Change (CGI-C) was rated for 714 schizophrenia patients. Of these, Clinical Global Impression–Severity (CGI-S) was also evaluated in 30 of these patients. The bPANSS items were extracted from full PANSS items based on the following aims: (i) to develop a brief scale; (ii) to develop a scale sensitive to changes resulting from antipsychotic treatment; and (iii) to reflect the broad spectrum of schizophrenia symptoms.

Results: The following six items were extracted to serve as the bPANSS: delusion, suspiciousness,

emotional withdrawal, passive/apathetic social withdrawal, tension, and unusual thought content. The coefficients of correlation between the bPANSS and full PANSS before and after treatment were 0.86 and 0.92, respectively (both $P < 0.001$). The coefficient of correlation between the degrees of change in the scores for the bPANSS and the full PANSS was 0.93 ($P < 0.001$), and that between delta bPANSS and CGI-C was 0.73 ($P < 0.001$).

Conclusions: bPANSS is able to capture the overall clinical features of schizophrenia within a short assessment period.

Key words: Clinical Global Impression, Positive and Negative Syndrome Scale, rating scale, schizophrenia.

THE POSITIVE AND Negative Syndrome Scale (PANSS) was developed by Kay *et al.* for comprehensive assessment of the psychopathology of schizophrenia,¹ and is one of the most widely used scales for schizophrenia in both psychopharmacological studies and clinical trials. This scale consists of a total of 30 items including seven positive syndrome items, seven negative syndrome items, and 16 comprehensive pathological items, and the severity of

each item is rated on a scale from 1 (none) to 7 (most severe). It takes at least 30–40 min to assess the overall schizophrenic symptoms using the PANSS.²

The PANSS is thus an informative rating instrument for capturing the overall psychopathology of patients with schizophrenia. For repeated evaluation, however, it may be too burdensome for both patients and clinicians. In fact, among the 30 items of the PANSS, there are several symptomatic items that do not change even after pharmacological treatment, considering the natural history of schizophrenia. The aim of the present study was therefore to develop a brief version of the PANSS (bPANSS) to complement the full PANSS.

*Correspondence: Nobutomo Yamamoto, MD, Seiwa Hospital, Institute of Neuropsychiatry, 91 Benten-cho, Shinjuku-ku, Tokyo 162-0851, Japan. Email: ravonal@hotmail.com

Received 22 May 2009; revised 10 February 2010; accepted 15 February 2010.